

**Röntgenbestrahlung des Hirnstammes
am Kaninchen
»Klinische und
bioelektrische Beobachtungen«**

Dr. med. vet. Friedrich Funk

1961

Aus der Nervenlinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Kolle.

Röntgenbestrahlung des Hirnstammes am Kaninchen.
*Klinische und bioelektrische Beobachtungen!

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Dr. med. vet. F r i e d r i c h F u n k

aus

Belsenberg, Kreis Künzelsau/Wttbg.

1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.K.Decker

Mitberichterstatter: Prof.Dr.K.Kolle

Dekan: Prof.Dr.Dr.H.Eyer

Tag der mündlichen

Prüfung:

11.April 1961



Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Versuchsanordnung	2
Ergebnisse	5
Diskussion	10
Zusammenfassung	12
Literaturverzeichnis	13

Einleitung

Der Formatio reticularis wird nach neurophysiologischen Versuchen und klinischen Beobachtungen eine entscheidende Bedeutung für die Aktivierung der Großhirnhemisphären zugesprochen. Es lag daher auch nahe, die Beeinflussung der Tätigkeit der Hirnrinde nach ungewöhnlich starker Bestrahlung des Hirnstammes des Kaninchens experimentell zu überprüfen. Neben den bioelektrischen Veränderungen der Großhirnrinde war es auch wichtig, zu wissen, welche klinischen Veränderungen dieser elektrischen Einwirkung auf bestimmte Partien des Hirnstammes entsprechen.

V e r s u c h s a n o r d n u n g

Die Bestrahlungsversuche wurden an 25 ausgewachsenen männlichen und weiblichen Kaninchen durchgeführt. Unter den üblichen Bedingungen der Tiefentherapie (200 KV, 18 mA) wurde durch einen Rundtubus von 4 cm Durchmesser das verlängerte Mark des Kaninchens bestrahlt. Die Felder wurden in jedem Fall durch sorgfältige Bestastung der Occipitalschuppe gewählt. Bei einzelnen Kaninchen, vorallem am Anfang der Untersuchungsreihe, wurde das Bestrahlungsfeld nach vorheriger Markierung der Haut eingegrenzt. Mit Hilfe von Röntgenaufnahmen ließ sich das Bestrahlungsfeld genau bestimmen. Die Dosierung wurde nach einer Bestimmung der Dosisleistung in Luft für den Hirnstamm des Kaninchens berechnet. Röntgenaufnahmen ließen den genauen Abstand des verlängerten Marks von der Haut erkennen, so daß die Dosis am Herd bestimmt wurde. Es wird daher im Folgenden nur von Herddosen gesprochen. Der Röntgenminutenzufluß auf das verlängerte Mark in der Feldausblendung betrug durch die Verkürzung des Abstandes ungefähr 278 r. 10 000 r dauerten demnach 36 Minuten. Nach einer solchen Belastung war jeweils eine Unterbrechung der Bestrahlung von 10-15 Minuten notwendig, um die Röhre zu schonen.

Der Abgriff der Potentialschwankungen erfolgte mit Hilfe von Schraubehen-Elektroden aus dem Max-Planck-Institut in Göttingen. Nach operativer Freilegung der

Schädeldecke wurden die Elektroden eingeschraubt. Die Verteilung der Elektroden war symmetrisch über beiden Hirnhälften und zwar je eine über beiden Areae striatae und über den Areae praecentrales. Die Lokalisation erfolgte nach der cytoarchitektonischen Gliederung von R o s e (1931). Die Encephalogramme wurden zunächst bipolar und später unipolar mit indifferenten Elektroden auf der Nase mit einem Schwarzer-Gerät mit 8 Kanälen abgeleitet. Gleichzeitig wurde von den stammnahen Anteilen der rechten Vorderpfote zur linken Hinterpfote (Ableitung 1) ein EKG registriert. Die Atmung wurde auf technischem Wege (Elongationsgeber der Firma Schwarzer) festgehalten.

Untersucht wurden sowohl die Spontanschwankungen als auch die Aktionsströme der Behrinde (Area striata) auf Augenbelichtung. Als Lichtquelle zur Augenbelichtung diente ein Strobotestgerät. Die Intensität der Lichtimpulse wurde bei den Einzeluntersuchungen nicht verändert. Es wurde Wert darauf gelegt, daß die Lichtblitze durch Spiegel mit gleicher Intensität sicher beide Augen erreichten.

Die Akkomodation der Pupillen wurde durch eine 1 %ige Atropinlösung ausgeschaltet. Lidspangen, eingesetzt nach Anästhesierung des Bindehautsackes mit einer 4%igen Cocainlösung, verhinderten ein mechanisches Abdecken der Augen. Der Versuchsraum war verdunkelt.

Eine Registrierung des Kapillarblutdruckes wurde nicht durchgeführt.

Während der Bestrahlungen wurde durch die Hochspannung unbeeinflusst die bioelektrische Tätigkeit des Versuchstieres abgeleitet und der jeweilige klinische Zustand durch eine kurze Untersuchung festgehalten. Hierbei

wurde die Pupillenreaktion, der Normalreflex, die Beweglichkeit der Extremitäten einschließlich ihrer Reflexe und die Sensibilität - geprüft durch Nadelstichreize - beobachtet. Durch günstige räumliche Verhältnisse war es möglich, auch während der Bestrahlung, vorallem nach Anwendung von höchsten Dosen, laufend die Veränderungen der wichtigen bioelektrischen Daten zu verfolgen. Nach Aufhören der elektrischen Tätigkeit über dem Gehirn konnte das langsame Erlöschen der Herzaktion bei fortgesetzter Bestrahlung während 30 Minuten verfolgt werden.

E r g e b n i s s e

Nach einleitenden Versuchen , wobei je 3 Tiere mit 5 000 r, 3 mit 10 000 r, 2 mit 20 000r und 3 mit 30 000r bestrahlt wurden, überlebten die Kaninchen mit einer Bestrahlung von 5 000r durchschnittlich 3 Wochen. Der Tod trat bei diesen Tieren unter cerebralen ataktischen Störungen, allgemeiner Benommenheit und einer Reflexsteigerung ein, zum Teil aber auch unter sehr heftigen generalisierten Krämpfen. Die Überlebenszeit verminderte sich bei den Tieren mit einer Bestrahlung von 10 000r auf durchschnittlich eine Woche und bei denen mit 20 000r auf ungefähr 5 Tage. Bei den Versuchstieren mit 30 000r trat der Tod im Laufe der der Bestrahlung folgenden Nacht ein(ungefähr 24 Stunden). Diese Tiere hatten bereits nach der Bestrahlung starke neurologische Ausfälle , sie konnten bereits nicht mehr in gerader Richtung gehen, die Bewegungen der Pfoten waren nicht mehr koordiniert. Ferner kam es zu Rollbewegungen des ganzen Körpers und zu einem ausgeprägtem Nystagmus. 2 Tiere zeigten außerdem muskuläre Zuckungen, die über den ganzen Körper und die Extremitäten verteilt waren. Da der Eindruck einer Bewußtseinsstörung fehlte, mußten diese Erscheinungen auf Mechanismen nach Art der spinalen Epilepsie auf eine akute Störung der langen Leitbahnen des Hirnstammes zunächst bezogen werden. Die Erscheinungen gingen bei beiden Tieren langsam in eine Somnolenz und schließlich in den Tod über. Eine Erholung trat nach Dosen von über 30 000r nicht mehr auf.

Dieser Funktionsausfall der Medulla oblongata nach einer Bestrahlung mit 30 000r führte nun dazu, die Funktionsstörungen nach sehr hohen Röntgendosen weiter zu studieren. Es sollte jene Dosis bestimmt werden, die zum Tode des Tieres während der Bestrahlung führte. Es war damit bewußt an eine Nachahmung des Experimentes der Atombombenbelastung unter Abdeckung des ganzen Körpers außer dem verlängerten Mark gedacht.

Anhand eines zusammengesetzten Falles soll das durchschnittliche Versuchsverhalten zunächst geschildert werden. Bei 14 Tieren, die bis zum Erlöschen der Herz-tätigkeit bestrahlt wurden, lag die Röntgendosis zwischen 49 000r und 68 000r, im Durchschnitt bei ungefähr 55 000r.

Nach dem Verhalten im Verlauf der Bestrahlung ließen sich folgende Stadien einteilen :

- 1.) Kontinuierlich sich steigernde bioelektrische Aktivität bis zu einer Dosis von 5 000 - 8 000 r. Diese Steigerung findet sich sowohl im Aktionsstrom als auch spontan. Sie findet vorallem ihren Ausdruck in einer Amplitudenzunahme und in einer Vermehrung der praecentralen Gruppen rascher Entladungen.
- 2.) Allmähliche Frequenzerniedrigung in der bioelektrischen Aktivität bis zu einer Dosis von 25 000r -30 000r. Es kommt dabei zu einem Auftreten von trägen Wellen sowohl spontan als auch im Aktionsstrom. Ferner ist in diesem Stadium das völlige Verschwinden der praecentralen Gruppen rascher Entladungen charakteristisch.
- 3.) Abnahme der bioelektrischen Spontantätigkeit und der Aktionsströme mit einer zunehmenden Verzögerung

in der Reizbeantwortung bis zu einer Gesamtdosis zwischen 40 000r und 45 000r.

- 4.) Zunahme der Spikes im Aktionsstromablauf bei einer Gesamtdosis von ungefähr 60 000r. Diese Zunahme geht mit einer Verlängerung der Latenzzeiten einher, die bis auf eine fünftel Sekunde zunahm.
- 5.) Stark reduzierte bioelektrische Aktivität ohne Reizbeantwortung bis zu einer Gesamtdosis von 62 000r - 67 000r.
- 6.) Kurze Phase mit Spontanschwankungen hoher Amplitude und spitzen Wendepunkten.
- 7.) Aufhören der gesamten bioelektrischen Tätigkeit nach ungefähr 68 000r.

Unmittelbar nach der eingetretenen elektrischen Ruhe über den Großhirnhemisphären kam es zum Atemstillstand. Die Atmung, die beim unbestrahlten Tier eine Frequenz von ungefähr 35 Atemzügen in der Minute hatte, wurde nach einer kurzen Aktivierung bei 40 000r, ab 45 000r kontinuierlich immer langsamer und unregelmäßiger und hatte kurz vor dem Aufhören der bioelektrischen Tätigkeit der Großhirnrinde eine Frequenz von 2 Atemzügen in der Minute.

Die Pulsfrequenz nahm nach Beginn der Bestrahlung kontinuierlich ab und zwar von 200 auf 60 Pulsschläge in der Minute kurz vor dem Erlöschen der bioelektrischen Tätigkeit.

Im EKG traten die ersten Störungen bei 45 000r auf in Form von Extrasystolen und Senkung der S-T - Strecke, die im Laufe der Bestrahlung immer deutlicher wurden. 15 Minuten nach Aufhören der bioelektrischen Tätigkeit erlosch die Herztätigkeit, nachdem es etwa 1 Minute zuvor zu einem Kammerflimmern gekommen war.

Klinisch entsprach der Phase der gesteigerten bioelek-

trischen Aktivität im Hirnstrombild eine Reflexsteigerung und eine Hypersensibilität. Der Kniesehnenreflex erlosch bei ungefähr 35 000r, der Cornealreflex dagegen war, wenn auch sehr stark abgeschwächt, noch bis knapp vor dem Verschwinden der bioelektrischen Erscheinungen auslösbar. Die Hautsensibilität nahm nach der erwähnten Steigerung bei ungefähr 10 000r kontinuierlich ab und erst bei ungefähr 50 000r waren keinerlei Reaktionen auf Nadelstichreize mehr zu beobachten.

Die Reihenfolge der Erscheinungen, wie sie bei dem beschriebenen Beispiel deutlich wurden, konnte in den meisten Fällen beobachtet werden. Ein Teil der Fälle wich jedoch geringgradig davon ab und zwar so, daß die starke Steigerung der Spikes im Aktionsstrom nicht so deutlich ausgeprägt war, oder zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt einsetzte. Bei 3 Tieren blieb diese Steigerung überhaupt aus. Diese Tiere fielen aber schon zu Beginn der Bestrahlung durch eine starke motorische Unruhe auf, welche sich zunächst während der Bestrahlung noch steigerte und erst bei ungefähr 30 000r wieder abnahm, einem Zeitpunkt, wo auch bei diesen Tieren die langsamen Wellen im Vordergrund standen.

In den Versuchen, bei denen das bestrahlte Gebiet weiter nach vorne reichte und auch noch hintere Abschnitte des Großhirnes betraf, so daß die beiden occipital gelegenen Elektroden innerhalb des Bestrahlungsbereiches waren, traten zusätzliche Erscheinungen auf, die bei den anderen vorher bezeichneten Versuchen nicht beobachtet werden konnten. Bei diesen Versuchen wurde jedoch nur bipolar abgeleitet. Dabei kam nach ungefähr 40 000r zusätzlich ein Stadium abnorm großer träger Wellen zur Beobachtung. In diesem Zusammenhang fiel auch auf, daß die bioelektrische

Aktivität viel früher zum Erliegen kam als bei den Versuchen, wo die Hirnrinde nicht direkt von den Röntgenstrahlen getroffen wurde. Das ließ sich im Durchschnitt mit einer Dosis von 45 000r und 50 000r erreichen. Interessant war dabei, daß die Atmung trotz Weiterführung der Bestrahlung in ihrer Frequenz wohl kontinuierlich abnahm aber erst bei ungefähr 60 000r ganz aufhörte. Der Zeitpunkt des Atemstillstandes entsprach aber wieder dem Befund bei den Versuchen, bei denen die Hirnrinde vor einer direkten Strahlenwirkung geschützt war.

Bei allen Versuchen mit Röntgendosen, die den unmittelbaren Tod der Versuchstiere zur Folge hatten, war kurz vor dem Aufhören der bioelektrischer Aktivität der Großhirnrinde eine sehr starke Speichel- und Tränensekretion festzustellen. Kleinhirnsymptome, wie Rollbewegungen, Nystagmus und hochgradige Ataxie ließen sich schon bei Dosen zwischen 15 000r und 20 000r experimentell erzeugen. Ferner soll noch auf die bei Dosen zwischen 25 000r und 35 000r auftretenden sehr starken klonischen Zuckungen, die rhythmisch den ganzen Körper oft mit Seitendifferenzen erfaßten, hingewiesen werden.

D i s k u s s i o n

Aus den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen geht hervor, daß eine Schädigung bzw. Zerstörung der in der hinteren Schädelgrube liegenden Kerne durch Röntgenstrahlen in steigendem Maße Wirkungen auf die vorwiegend intakte Großhirnrinde ausübt. In wie weit natürlich Streustrahlungen die Großhirnrinde mit schädigten, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Auf Grund der Beobachtungen aber, wonach Atmung und Puls sich im Verlaufe der Bestrahlung kontinuierlich verlangsamen und außerdem in verstärktem Maße Symptome von Seiten des Kleinhirnes sich einstellen ist es berechtigt anzunehmen, daß die in der hinteren Schädelgrube liegenden Bezirke des Zentralnervensystems primär durch die Strahlenwirkung geschädigt werden. Die Erscheinungen bei der bioelektrischen Aktivität nach einer solchen Strahlenwirkung sind demnach sekundärer Natur.

Die Frage, ob es nach Schädigung der Kerne in der hinteren Schädelgrube zu einer direkten Wirkung auf die Großhirnrinde kommt, oder ob diese Wirkung indirekt über den Weg eines Hirnödems ist, kann nicht beurteilt werden.

Auf Grund der eigenen Beobachtungen und auf Grund der Versuche anderer Autoren ist anzunehmen, daß die Ödembildung in Folge einer Gefäßschädigung und die daraus resultierende Hirnschwellung für die massiven Veränderungen im Hirnstrombild hauptsächlich verantwortlich zu

machen sind. Folgende Punkte lassen sich dafür anführen:

- 1.) Bei Bestrahlung des ganzen Kopfes oder nur Teilen des Gehirnes lassen sich bei den verschiedensten Versuchstieren bei genügend hoher Dosierung immer dieselben cerebralen Symptome erzeugen.
- 2.) R o s s, L e a v i t t, H o l s t und C l e m e n t fanden bei ihren Versuchen an Affen, denen hohe Röntgendosen ausschließlich auf den Kopf appliziert wurden, bei den Tieren, die 55 Stunden nach der Bestrahlung starben, histologisch eine Schädigung der Ganglienzellen und der Neuroglia, ferner eine Änderung der Permeabilität der Gefäße mit starkem Gehirnödem. Im EEG dieser Tiere standen auch die langsamen Potentiale im Vordergrund.

Neben dem Gehirnödem als Hauptfaktor sind es wahrscheinlich auch Stoffwechselstörungen, die zu den beschriebenen EEG-Veränderungen führen; denn die fortschreitende Schädigung der Zentren für Atmung und Kreislauf durch die Röntgenstrahlen hat eine über das physiologische Maß weit hinaus gehende Drosselung von Atmung und Kreislauf zur Folge. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten im Gehirn und zu einer verminderten Sauerstoffversorgung. Dafür sprechen die kurz vor dem Tode im EEG auftretenden plötzlichen starken Spontanschwankungen mit hohen Amplituden und spitzen Wendepunkten. Diese Spontanschwankungen können auf Grund der Arbeiten von K o r n m ü l l e r und N o e l l als Erregbarkeitssteigerung im Sinne einer Hypoxie bzw. Anoxie gedeutet werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurden an 25 Kaninchen Röntgenbestrahlungen der hinteren Schädelgrube vorgenommen. Geprüft wurde dabei das EEG, das von den Areae striatae und den Areae prae-centrales beiderseits abgeleitet wurde, das EKG, die Atmung, die Reflexe und die Sensibilität. Im Laufe der Bestrahlungen kamen sehr hohe Röntgendosen zu Anwendung, die den Tod der Tiere zur Folge hatten.

Es werden eine Reihe von EEG-Stadien, die im Zusammenhang mit den Bestrahlungen beobachtet wurden beschrieben. Neben den Spontanschwankungen fanden auch die Aktionsströme auf Augenbelichtung Berücksichtigung.

Nach einer gesteigerten bioelektrischen Aktivität kam es allmählich zu einer Frequenzerniedrigung, einer Amplitudenverminderung und einem Auftreten von trägen Wellen, die immer mehr in den Vordergrund traten. Gleichzeitig kam es zu einer Steigerung der Spikes im Aktionsstrom. Die Reizschwelle für Lichtreize wurde bei größeren Dosen immer niedriger, während die Latenzzeiten für die Aktionsströme größer wurden.

Die Atmung und der Puls verlangsamten sich während der Bestrahlung immer mehr. Die Reflexe und die Sensibilität blieben nach einer anfänglichen Steigerung, die mit dem Stadium der erhöhten bioelektrischen Aktivität zusammenfiel, bis fast kurz vor dem Tode, wenn auch abgeschwächt, erhalten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Davidoff, Dyke, C.G., Elsberg C.A. u. Tarlov, I.M.:
The effect of Radiation applied directly to the Brain
and Spinal Cord; Radiology 31, 451-463 (1938)
2. Eldred, E.u. Trowbridge, W.V.:
Neurological and EEG findings in the Monkey after total
body X-Irradiation; Electroenc. and Clin. Neurophys.
5, 259-270 (1953)
3. Kornmüller, A.E. u. Noell W.:
EEG-Veränderungen unter Hypoxie;
Pflügers Archiv für die ges. Phys.
247, 658-712 (1944)
4. Nemenow, M.T.:
The effect of Roentgen Rays on the Brain ;
Radiology 23, 94-96 (1934)
5. Rose, M. u. St.:
Die Topographie der architektonischen Felder der Groß-
hirnrinde am Kaninchenschädel;
Journal für Phys. und Neurol.
43, H. 5 u. 6 (1931)
6. Ross, I.A.T., Leavitt, S.R., Holst, E.A., Clemente, C.D.:
Neurologische und elektroencephalographische Wirkungen
der Röntgenbestrahlung des Kopfes bei Affen;
Arch. of Neurology 1, 238-249 (1954)

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen Herrn Professor Dr.K.Decker für die Überlassung des Themas und die Förderung der Arbeit zu danken . Danken möchte ich auch dem Direktor der Klinik Herrn Professor Dr.K.Kolle für die Übernahme des Koreferates. Ferner bin ich Herrn Professor Dr.A.E.Kornmüller für die Unterstützung bei der Auswertung der EEG-Kurven sehr zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 3. Juli 1929 wurde ich in Künzelsau in Württemberg geboren als Sohn des Metzgermeisters Friedrich Funk und seiner Ehefrau Marie, geb. Waldmann.

Ich besuchte die Grundschule in meinem Heimatdorf Belsenberg, die Oberschule für Jungen in Künzelsau und die Oberschule für Jungen in Schwäbisch Hall, wo ich im Juni 1950 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1951 ab studierte ich zunächst Tiermedizin an der Justus-Liebig-Hochschule in Gießen, der Universität in Zürich, der Tierärztlichen Hochschule in Wien und der Universität in München. Mein tierärztliches Studium schloß ich dann im Juli 1956 in München mit dem Staatsexamen ab.

Im Juli 1957 promovierte ich zum Dr. med. vet. Das Studium der Humanmedizin begann ich in Wien und setzte es in München fort. Hier legte ich im Juli 1960 das medizinische Staatsexamen ab.

